

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 76 17618

(54) Membranes en copolymère d'éthylène/alcool vinylique possédant des caractéristiques de perméabilité améliorées, et procédé pour leur production.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). C 08 J 5/22.

(22) Date de dépôt 10 juin 1976, à 16 h 18 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demandes de brevets déposées au Japon le 10 juin 1975, n. 69.873/1975 et le 3 février 1976, n. 10.973/1976 au nom de la demanderesse.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 1 du 7-1-1977.

(71) Déposant : Société dite : KURARAY CO., LTD., résidant au Japon.

(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Plasseraud, 84, rue d'Amsterdam, 75009 Paris.

La présente invention concerne des membranes en copolymères d'éthylène/alcool vinylique qui sont utilisables en qualité de membranes de séparation sélective et, plus particulièrement, comme membranes pour la dialyse du sang dans les reins artificiels.

Jusqu'à maintenant, on utilisait couramment des membranes en cellulose de cuprammonium pour la dialyse du sang, mais, en raison d'une perméabilité insuffisante, les spécialistes sont toujours à la recherche d'un nouveau type de membrane pour la dialyse. Parmi les desiderata concernant ce genre de membrane pour les applications concernant les reins artificiels, on peut citer les suivants : tout d'abord une telle membrane doit avoir une perméabilité réglée pour l'eau, une très forte perméabilité pour des substances ayant des poids moléculaires intermédiaires (c'est-à-dire d'environ 300 à 6000), une dépendance relativement faible des poids moléculaires et un pouvoir élevé de rejet pour des protéines et d'autres substances biologiques essentielles. Pour mettre au point une membrane possédant les propriétés désirées, on a procédé à des recherches concernant les caractéristiques de membranes confectionnées en divers polymères supérieurs.

Dans cet ordre d'idées, la demanderesse a trouvé que les copolymères d'éthylène/alcool vinylique possèdent une excellente compatibilité biologique, des propriétés satisfaisantes anti-hémolytiques et antithrombogènes et d'autres propriétés utiles telles que la durabilité, la stabilité chimique, l'aptitude aux scellements thermiques, etc., de sorte que les membranes obtenues conviennent efficacement pour la dialyse du sang.

Dans la demande de brevet JA 113859/1974, on a déjà décrit une production efficace d'une pellicule perméable à partir d'un copolymère d'éthylène/alcool vinylique. Cependant, étant donné que ce brevet comportait la dissolution du copolymère d'éthylène/alcool vinylique dans un solvant mixte comprenant de l'eau et un alcool (par exemple un mélange eau/méthanol, eau/alcool isopropylique, etc.) et la coulée de la solution à l'état humide, la pellicule résultante présentait une turbidité blanchâtre et un manque d'uniformité dans sa structure, à savoir la présence d'une peau ou couche superficielle épaisse et d'une multitude de pores aussi gros que 2 microns environ dans la couche interne. En conséquence, alors qu'une telle pellicule pouvait parfaitement avoir une forte perméabilité à l'eau, elle ne possédait pas une

perméabilité suffisante aux substances de poids moléculaires intermédiaires (par exemple à la vitamine B₁₂). Bien entendu, certaines autres caractéristiques ne rendent pas cette pellicule appropriée en vue de son utilisation comme membrane pour la dialyse du sang et même quand on veut l'utiliser pour d'autres opérations de séparation, l'éventail des applications possibles étant très limité. C'est pour cette raison que jusqu'à maintenant les copolymères d'éthylène/alcool vinylique n'ont trouvé qu'une application limitée dans ce domaine.

Il est donc évident que si l'on pouvait supprimer le manque d'homogénéité des membranes en copolymères d'éthylène/alcool vinylique et éliminer la présence des gros pores, on serait en mesure d'obtenir une excellente membrane pour la dialyse du sang grâce à la compatibilité biologique inhérente et aux caractéristiques physiques et chimiques des copolymères de cette nature. Cependant, aussi longtemps qu'on est tributaire des procédés de fabrication connus, il reste impossible d'élaborer une membrane possédant une perméabilité correctement réglée à l'eau, une haute perméabilité aux substances de poids moléculaires intermédiaires et un taux élevé de rejet de protéines et d'autres composants essentiels du sang.

En conséquence, les principaux buts de l'invention sont :

- de réaliser une membrane en un copolymère d'éthylène/alcool vinylique qui soit utilisable en qualité de membrane de séparation sélective, et un procédé de production d'une telle membrane ;
 - de réaliser une membrane du type précité qui soit utilisable pour la dialyse du sang, et un procédé de production d'une telle membrane ; et
 - de réaliser une membrane en copolymère d'éthylène/alcool vinylique ne présentant pas de pores de plus de 2 microns qui sont très nombreux dans les membranes usuelles, et présentant des micropores sensiblement uniformes, ainsi qu'un procédé de production d'une telle membrane.
- On atteint les buts précités en produisant une membrane en copolymère d'éthylène/alcool vinylique d'une structure telle que, lorsqu'on l'observe à l'état sec au moyen d'un microscope électronique, ladite membrane soit constituée de particules dont le diamètre moyen est sensiblement compris entre environ 100 et 10.000 Å et qui sont liées les unes aux autres, pratiquement en

l'absence de pores de plus de 2 microns de diamètre.

D'autres buts, caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront de la description détaillée qui va en être faite ci-après en regard des dessins annexés sur lesquels :

- 5 - les figures 1 à 5 sont des microphotographies électroniques montrant en coupe transversale des membranes en copolymères d'éthylène/alcool vinylique selon l'invention ;
- les figures 6 et 7 sont des microphotographies électroniques montrant en coupe transversale des membranes en copolymère
10 d'éthylène/alcool vinylique selon la technique antérieure;
- la figure 8 est une coupe transversale de l'appareil permettant de mesurer la perméabilité à l'eau d'une membrane ;
- la figure 9, enfin, est une coupe transversale montrant
15 l'appareil servant à mesurer la perméabilité d'une membrane à la vitamine B₁₂ ou à l'acide urique.

Les copolymères d'éthylène/alcool vinylique qu'on peut utiliser selon l'invention peuvent être des copolymères statistiques, séquencés ou greffés. Cependant il convient de faire remarquer que si la teneur en éthylène dans un tel copolymère est inférieure à 10 moles %, la membrane résultante n'aura que des
20 propriétés mécaniques insuffisantes à l'état humide et subira des pertes importantes par dissolution. D'un autre côté, si la proportion d'éthylène dépasse 90 moles %, la membrane ne présentera qu'une compatibilité biologique insuffisante et des caractéristiques médiocres de perméabilité. On préfère donc que le
25 copolymère renferme de 10 à 90 et, pour des meilleurs résultats, de 15 à 60 moles % d'éthylène. Un tel copolymère éthylène/alcool vinylique est caractérisé en ce que, à la différence d'un poly(alcool vinylique), il ne perd pratiquement pas de constituants par dissolution, et il convient parfaitement pour la
30 confection de membranes servant à la dialyse du sang. Pour ce qui est du degré de saponification, pour assurer des propriétés mécaniques suffisantes à l'état humide, le copolymère d'éthylène/alcool vinylique ne doit pas avoir un degré de saponification
35 inférieur à 80 et, de préférence, inférieur à 95 moles %. Normalement, on utilise un copolymère à peu près entièrement saponifié, c'est-à-dire ayant un degré de saponification de plus de 99 moles %. Ce copolymère peut aussi contenir d'autres comonomères copolymérisables comme l'acide méthacrylique, le chlorure
40 de vinyle, le méthacrylate de méthyle, l'acrylonitrile, la

vinylpyrrolidone, etc., en une proportion ne dépassant pas 15 moles %.

Sont également englobés dans le cadre de l'invention les copolymères d'éthylène/alcool vinylique qu'on obtient par des procédés tels que, avant ou après la coulée ou un autre mode de mise en forme pour obtenir des articles façonnés, le copolymère d'éthylène/alcool vinylique soit transversalement réticulé en le traitant, par exemple, par un agent minéral de réticulation tel qu'un composé de bore ou un agent organique de réticulation tel qu'un diisocyanate ou un dialdéhyde, ou encore tel que les radicaux hydroxyle fonctionnels des motifs alcool vinylique soient acétalysés dans ces limites ne dépassant pas 30 moles % à l'aide d'un aldéhyde tel que le formaldéhyde, l'acétaldéhyde, le butyraldéhyde, le benzaldéhyde, etc. Le copolymère d'éthylène/alcool vinylique utilisable selon l'invention présente avantageusement une viscosité de 1,0 à 50 centipoises, mesurée à l'aide d'un viscosimètre du type B sur une solution dans le diméthylsulfoxyde à une concentration de 3% en poids à 30°C. Si la viscosité du copolymère est plus faible, c'est-à-dire si le degré de polymérisation est inférieur, on n'obtient pas de membrane possédant les propriétés mécaniques nécessaires. D'autre part, si la viscosité dépasse la limite supérieure indiquée, il est difficile de couler ou de façonner autrement le copolymère.

En ce qui concerne les solvants servant à dissoudre le copolymère d'éthylène/alcool vinylique, on peut utiliser des mono-alcools connus comme le méthanol, l'éthanol, etc., des poly-alcools comme l'éthylèneglycol, le propylène-glycol, le glycérol, etc., le phénol, le m-crésol, la méthyl-pyrrolidone, l'acide formique, etc, ainsi que des mélanges de ces solvants avec l'eau. Cependant, pour obtenir une membrane de dialyse du sang selon l'invention possédant un équilibre satisfaisant entre la perméabilité à l'eau et la perméabilité aux solutés, il est préférable d'utiliser le diméthylsulfoxyde, le diméthyl-acétamide ou un mélange de ceux-ci en qualité de solvant. En particulier, le diméthylsulfoxyde est très avantageux car le copolymère éthylène/alcool vinylique est hautement soluble dans ce composé. Quand on dissout le copolymère d'éthylène/alcool vinylique dans l'un des solvants précités, surtout dans le diméthylsulfoxyde, le solvant peut contenir d'autres composants tels que l'eau, le méthanol, l'alcool isopropylique, le diméthylformamide, etc.,

d'autres liquides hautement miscibles avec le solvant choisi, et/ou des sels minéraux à la condition que leurs points de précipitation (température à laquelle le copolymère d'éthylène/alcool vinylique entièrement dissous dans le solvant commence à précipiter au fur et à mesure du refroidissement progressif de la solution) soient inférieurs de 60°C.

Quand on dissout le copolymère d'éthylène/alcool vinylique dans le solvant précité, la concentration pondérale du copolymère doit être de 5 à 50% et, de préférence, de 10 à 35%. La température de la solution doit être de 0 à 120°C et, de préférence, de 5 à 60°C. A une température de plus de 120°C, le polymère pourrait être dégradé alors que, au-dessous de 0°C, la solution serait trop visqueuse pour permettre un façonnage efficace d'articles divers.

L'agent coagulant qu'on doit utiliser dans le bain de coagulation est un milieu aqueux. Ce milieu aqueux peut être uniquement de l'eau ou un mélange d'eau avec un maximum de 50% en poids d'un solvant organique miscible avec l'eau, normalement le même solvant que celui ayant servi à préparer la solution du copolymère ou le sirop de coulée, ou bien un système comprenant un tel milieu plus un sel minéral en dissolution, par exemple le sulfate de sodium.

Pour obtenir la membrane envisagée possédant des caractéristiques efficaces et réglables de perméabilité selon l'invention, il est d'importance vitale de choisir judicieusement les conditions de coagulation. Si l'on met en oeuvre la coagulation dans des conditions aussi douces que possible, la membrane résultante sera transparente à l'état mouillé, ne contiendra pratiquement pas de pores de plus de 2 microns de diamètre et comportera au contraire des micropores en répartition sensiblement uniforme aussi bien dans le sens longitudinal que dans celui de la section transversale. L'expression "conditions douces" utilisée dans le présent mémoire veut dire que la solution est coagulée en un temps qui n'est pas inférieur à 3 secondes et qui est de préférence, de 5 secondes ou plus long, selon les déterminations par une technique explicitée ci-après. Ainsi, on détermine la durée du temps de coagulation d'une solution en coulant une solution des copolymères d'éthylène/alcool vinylique sur une plaque de verre de manière à obtenir une pellicule de 100 microns d'épaisseur (mesurée dans de l'eau pure) et on mesure la durée

du temps nécessaire pour réaliser la coagulation complète de la solution (à ce moment la pellicule est telle qu'on peut la décoller de la plaque de verre sans laisser de résidu de polymère non coagulé sur cette plaque de verre). Quand on façonne un article avec la solution de copolymère, on doit choisir le solvant, la concentration et la température de la solution de polymère ainsi que la composition et la température du bain coagulant en tenant compte de la teneur en éthylène et du degré de saponification du copolymère afin de se conformer aux normes indiquées concernant la durée du temps de coagulation. Etant donné que cette durée varie en fonction de l'épaisseur de la pellicule, on effectue des essais dans des conditions aboutissant à l'obtention d'une pellicule de 100 microns d'épaisseur pour ainsi déterminer une durée du temps de coagulation répondant aux exigences précitées, et on utilise alors les conditions, ainsi déterminées, pour la production industrielle des membranes ayant des épaisseurs variées. La production réelle d'une membrane ne nécessite pas obligatoirement de plaques de verre ou un autre support mais, même dans un tel cas, on doit utiliser les conditions de coagulation déterminées par le processus décrit ci-dessus. La durée du temps de coagulation ainsi déterminée est beaucoup plus longue que celle qu'on utilisait couramment dans les procédés connus de coulée à l'état humide (solvant = eau + alcool). Avec un système d'eau et d'alcool, la durée du temps de coagulation déterminée par le procédé ci-dessus est d'environ 1 à 2 secondes et il est impossible de raccourcir la durée de coagulation au-dessous de cette valeur, même en modifiant certains autres paramètres. Naturellement, même quand on utilise du diméthylsulfoxyde comme solvant, à moins de respecter les conditions indiquées, il se produit une coagulation rapide et on n'obtient pas de membrane efficace possédant un équilibre satisfaisant entre la perméabilité à l'eau et la perméabilité à divers solutés. Le facteur qu'il faut plus particulièrement prendre en considération pour réaliser une coagulation douce du type indiqué est la température de coagulation. Quand on dissout un copolymère d'éthylène/alcool vinylique contenant de 15 à 60 moles % d'éthylène et ayant un degré de saponification qui n'est pas inférieur à 95 moles % (de préférence 99 moles % ou plus encore) dans un solvant à base de diméthylsulfoxyde jusqu'à une concentration de polymère de 10 à 35% en poids et quand ensuite on extrude cette

solution ou on la met en contact d'une autre façon avec un bain coagulant dont le composant principal est l'eau, la température préférée de coagulation est indiquée par les équations suivantes. Si la concentration du copolymère est indiquée par C et si la

5 température de coagulation est $T^{\circ}\text{C}$:

$$\text{quand } 10 \leq C < 25, 0 \leq T \leq C - 10 \quad \text{--- (1)}$$

$$\text{quand } 35 \geq C \geq 25, C - 25 \leq T \leq C - 8 \quad \text{--- (2)}$$

10 Ainsi, dans des conditions permettant de réaliser le temps de coagulation de la durée indiquée, on doit choisir la température de coagulation selon les équations ci-dessus.

Selon le mode d'utilisation envisagé, on façonne la membrane en copolymère d'éthylène/alcool vinylique pour lui donner

15 la forme d'une feuille plate, d'une tubulure ou d'une fibre creuse, avec ou sans l'aide d'un dispositif de support. On peut réaliser la coagulation dans plusieurs bains mais, dans un tel agencement, au moins le premier bain de coagulation doit satisfaire aux exigences susspécifiées.

20 On examine la structure de la membrane ainsi obtenue à l'aide d'un microscope électronique d'exploration. On congèle la membrane sèche avec de l'azote liquide et on la brise de façon à lui faire présenter une section transversale sur la fracture. On enduit cette section avec de l'or jusqu'à une épaisseur de 100 Å

25 et on examine à l'aide d'un microscope électronique. En utilisant une tension d'accélération de 20 kV, on observe et on photographie l'image électronique secondaire.

On prépare la membrane (soumise à l'essai décrit au microscope électronique) en dissolvant un copolymère d'éthylène/alcool

30 vinylique contenant 33 moles % d'éthylène et entièrement saponifié dans du diméthyl-sulfoxyde à une concentration de 20% et on coagule la solution dans de l'eau à 5°C jusqu'à 50 microns d'épaisseur. Les photomicrographies électroniques de la membrane sont représentées sur les figures 1 à 5. Dans le cas des figures

35 1 et 2, on a utilisé un grossissement de 2400 fois et 8000 fois respectivement en se servant d'un microscope électronique "JSM-2" (Nihon Denshi Kabushiki Kaisha). Les figures 3 à 5 sont des micrographies électroniques de la même membrane mais aux grossissements respectifs de 12000, 12000 et 24000 fois qu'on

40 obtient à l'aide d'un microscope électronique "HFS-2" (Hitachi

Seisakusho, K.K.). On voit, sur la figure 1, qu'à un grossissement de 2400 fois la membrane selon l'invention est pratiquement homogène sur toute sa section transversale, ce qui démontre qu'à ce grossissement particulier aucune structure poreuse n'est
5 décelable.

Quand on examine la membrane avec un grossissement plus important, on peut voir sur la figure 2 que la membrane est constituée de petites particules liées ensemble, ce qui laisse penser que les minuscules intervalles entre les particules contribuent à l'excellente perméabilité de la membrane. Cette structure est plus clairement visible sur les figures 3 à 5. La figure 3 montre la structure à proximité de la surface de la membrane ; la figure 4 représente la zone interne de la même membrane ; et, enfin, la figure 5 montre la membrane photographiée
10 à un grossissement plus important (dans la même zone interne que pour la figure 4).

Toutes ces micrographies électroniques démontrent que la membrane selon l'invention présente la structure suivante : les particules qui la composent ont un diamètre moyen compris entre
20 100 et 10.000 Å et le plus souvent entre 500 et 5.000 Å, et ces particules sont liées ensemble en une structure de membrane auto-supportante. L'expression "diamètre moyen des particules" qu'on utilise dans le présent contexte désigne la moyenne des grossseurs de particules qu'on détermine par un examen micrographique
25 à l'aide d'un microscope électronique dans toute l'étendue de la membrane.

Comme on peut le voir sur les micrographies, il est fréquent que deux particules adjacentes ne viennent pas en contact mutuel par des points donnés mais sont unies suivant un plan
30 commun, c'est-à-dire que les particules sont liées les unes aux autres en formant une membrane tout en préservant le caractère indépendant des particules respectives. Dans les cas où la forme d'une particule a été faussée par sa liaison à la particule adjacente, on calcule les diamètres en se basant sur la forme
35 intacte de chaque particule qu'on pourrait imaginer en l'absence de la liaison avec la particule adjacente. Les particules qui apparaissent sur les micrographies ont un diamètre moyen d'environ 2000 Å.

Ainsi, alors que les particules des membranes ont un diamètre
40 tre moyen de 100 à 10.000 Å comme il a été dit, les particules

individuelles ont également chacune un diamètre dans le même intervalle de 100 à 10.000 Å. D'une façon très générale, on peut dire que ces particules sont réparties d'une façon sensiblement régulière dans le sens de l'épaisseur de la membrane, bien qu'il
5 existe une certaine tendance que la couche superficielle de la membrane contienne des particules relativement plus grosses, alors que l'intérieur de la membrane comprend des particules plus petites. Bien que certaines particules individuelles soient trop petites pour apparaître individuellement sur les microgra-
10 phies, ces particules ne sont pas nombreuses et on peut les négliger quand on calcule le diamètre moyen des particules.

Quand ces particules sont liées ensemble pour former une membrane, une multiplicité de minuscules intervalles est formée entre les particules. Ces intervalles ont des dimensions et des
15 formes variables, mais ces variations sont plus petites que dans toutes les membranes connues en copolymères d'éthylène/alcool vinylique et c'est probablement pour cette raison que les membranes selon l'invention sont dotées de caractéristiques de perméabilité différentes de celles des membranes de la technique
20 antérieure.

En outre, la membrane selon l'invention est pratiquement exempte de peau, c'est-à-dire qu'elle ne présente pas de couche superficielle dense et épaisse. Alors que, comme on le verra sur la figure 3, il existe parfois une peau très mince (sur une face
25 seulement, ayant une épaisseur qui représente environ 1% de l'épaisseur totale de la membrane), on peut dire que la membrane est pratiquement exempte de peau étant donné que la présence d'une couche superficielle de cet ordre d'épaisseur n'influe pas notablement sur la perméabilité de la membrane.

30 Sur les figures 6 et 7, on a représenté la couche interne d'une membrane en copolymère d'éthylène/alcool vinylique selon la technique antérieure. Les figures 6 et 7 sont des micrographies électroniques avec des grossissements respectifs de 2400 et de 8000 fois, qu'on obtient avec un microscope électronique
35 "JSM-2" (Nihon Denshi K.K.). On prépare cette membrane de la technique antérieure en dissolvant un copolymère d'éthylène/alcool vinylique, du même type que ci-dessus, dans un mélange solvant (7:3) de méthanol et d'eau et en façonnant la solution résultante en un article du type membrane. La concentration de
40 la solution, la composition et la température du bain coagulant

sont les mêmes que pour la production des membranes selon l'invention, utilisant du diméthyl-sulfoxyde comme solvant. Comme on peut le voir sur la figure 6, la membrane de la technique antérieure fait déjà ressortir une structure poreuse quand on l'observe avec un grossissement de 2400 fois (présence de nombreux pores ayant un diamètre supérieur à 2 microns). Cette structure apparaît plus clairement avec le grossissement de 8000 fois. Ainsi, une comparaison entre les membranes selon l'invention et les membranes selon la technique antérieure fait immédiatement ressortir une différence marquée des microstructures. Le moins que l'on puisse dire est que la membrane de la technique antérieure contient un grand nombre de pores de plus de 2 microns de diamètre alors que la membrane selon l'invention est pratiquement dépourvue de pores d'une dimension située au-delà de la limite stipulée.

Pour préparer les membranes en copolymère d'éthylène/alcool vinylique selon la technique antérieure, on met en oeuvre un procédé de mise en forme qui utilise un mélange solvant d'eau et d'un solvant organique tel que le méthanol, l'alcool isopropylique ou similaire, mais, par suite d'une solubilité non adéquate du copolymère dans un tel mélange solvant, la durée du temps de coagulation est obligatoirement brève, indépendamment des conditions mises en oeuvre. Il est donc impossible d'effectuer une coagulation lente comme cela peut se pratiquer selon l'invention. Il s'ensuit que la membrane de la technique antérieure contient de nombreux pores de plus de 2 microns de diamètre et, bien que cela ne soit pas évident sur les micrographies, il existe une peau épaisse à la surface (peau dense ayant une épaisseur égale ou supérieure à 3% de l'épaisseur globale de la membrane). Dans ces conditions, la membrane selon la technique antérieure n'est pas homogène et fait apparaître une turbidité blanche, et, en outre, elle est dépourvue des caractéristiques désirées de perméabilité.

En raison de l'utilisation du solvant particulier indiqué et dans les conditions stipulées (voir plus haut), la membrane selon l'invention ne contient pratiquement pas de pores de plus de 2 microns de diamètre. Il s'agit d'une membrane dont la microstructure est pratiquement homogène, qui est transparente à l'état humide et qui possède les caractéristiques nécessaires pour une membrane de séparation, et surtout pour une membrane

servant à la dialyse du sang. Ainsi, cette membrane présente une perméabilité à l'eau de 10 à 200 x 10⁻¹⁶/cm²/sec, une perméabilité à la vitamine B₁₂ qui n'est pas inférieure à 0,8 x 10⁻⁷/cm²/sec, et en outre la résistance mécanique qui est nécessaire pour

5 une membrane servant à la dialyse du sang. Une caractéristique importante des membranes selon l'invention est l'excellent équilibre entre la perméabilité à l'eau et la perméabilité à la vitamine B₁₂.

On rince la membrane, ainsi formée, avec de l'eau à température relativement peu élevée (ne dépassant pas 50°C), si cela est nécessaire. On peut conserver la membrane à l'état mouillé sans la sécher et, éventuellement, on peut la stériliser avant de s'en servir. Cependant, la nécessité de conserver la membrane dans l'eau avant et après usage constitue un facteur fâcheux du

10 point de vue du transport et pendant l'assemblage des membranes en un module, et il est donc nécessaire de disposer d'une pellicule sèche qui conserve les propriétés établies lors de la mise en forme. Dans ce but, il est préférable de plonger la membrane humide, qui vient d'être formée, dans un non-solvant organique miscible avec l'eau pour remplacer le solvant aqueux présent à

15 la surface et/ou dans l'intérieur de la membrane et, après cela, on sèche la membrane sous pression atmosphérique ou sous pression réduite, à une température inférieure à la température de transition vitreuse du copolymère d'éthylène/alcool vinylique, de préférence au voisinage de la température ambiante. Par ce

20 moyen on peut obtenir une membrane sèche et perméable qui conserve les caractéristiques voulues de perméabilité. En ce qui concerne les solvants organiques préférés pour cet usage, on peut mentionner des alcools aliphatiques inférieurs ou des cétones inférieures comportant de 1 à 5 atomes de carbone, comme

25 par exemple le méthanol, l'éthanol, l'alcool amylique, l'acétone, la méthylétyl-cétone, la diéthylcétone, etc. On préfère plus particulièrement l'acétone. Après ce traitement, on effectue le séchage à une température inférieure à la température de transition vitreuse du copolymère.

30

35

On peut également obtenir une membrane sèche, qui conserve les caractéristiques de perméabilité réalisées immédiatement après mise en forme, par une technique différente, à savoir : au lieu de remplacer l'eau par un solvant organique du type décrit,

40 crit, on traite la membrane nouvellement formée et pendant

qu'elle est encore humide par un polyalcool aliphatique comportant de 2 à 4 atomes de carbone ou par un produit d'addition de 1 à 20 moles d'oxyde d'éthylène et d'un polyalcool du type indiqué au sein d'une solution aqueuse, alcoolique ou similaire, à une température ne dépassant pas 50°C, et ensuite on sèche la membrane à une température ne dépassant pas également 50°C. Dans un tel cas, la membrane résultante contient environ de 20 à 120% de polyalcool ou du produit d'addition du polyalcool avant de l'oxyde d'éthylène, par rapport au poids du copolymère, mais il est facile d'éliminer ultérieurement ce solvant par un rinçage avant la dialyse et après avoir confectionné un ensemble modulaire avec les membranes. En ce qui concerne le polyalcool comportant de 2 à 4 atomes de carbone, on peut mentionner l'éthylène-glycol, le diéthylène-glycol, le propylène-glycol, le 1,3-butane-diol, le 1,4-butane-diol, le glycérol, etc., ce dernier étant particulièrement préféré. On peut aussi incorporer un tel polyalcool aliphatique au bain de coagulation au mouillé de sorte que les membranes absorbent l'alcool au fur et à mesure de leur mise en forme.

Quand on utilise la membrane séparatrice selon l'invention, on la façonne normalement en une feuille plate ou en un tube ayant une épaisseur d'environ 10 à 100 microns. On peut également façonner les membranes en une fibre creuse qui peut avoir environ de 50 à 1500 microns de diamètre extérieur et environ de 10 à 300 microns d'épaisseur de paroi.

Alors que les membranes en copolymère d'éthylène/alcool vinylique selon l'invention sont dotées de propriétés particulièrement avantageuses en vue de leur utilisation comme membrane de rein artificiel lors de la dialyse de sang, une telle membrane est également utile comme milieu filtrant ou séparateur pour des bactéries, des protéines, des virus et des substances colloïdales, et on peut aussi l'utiliser pour d'autres applications de dialyse ou d'ultra-filtration.

Les exemples suivants, dans lesquels toutes les proportions sont en poids sauf stipulation contraire, servent à illustrer l'invention sans aucunement en limiter la portée :

EXEMPLE 1.

On dissout un copolymère d'éthylène/alcool vinylique contenant 33 moles % d'éthylène, ayant un degré de saponification qui n'est pas inférieur à 99 moles %, dans du diméthyl-sulfoxyde

pour préparer une solution dont la concentration est de 24% à une température de 40°C. Avec cette solution, on façonne une membrane dans un bain de coagulation qui est formé par de l'eau, et on obtient ainsi une membrane ayant 50 microns d'épaisseur.

5 On soumet cette membrane nouvellement formée, à l'état humide, à des essais pour déterminer la perméabilité à l'acide urique, à la vitamine B₁₂ et à l'eau. Les résultats sont indiqués dans le tableau I. Sur ce même tableau, on indique également les propriétés d'une membrane en "Cuprophane" qu'on trouve couramment
10 dans le commerce pour les applications concernant les reins artificiels. De l'examen des données du tableau, il ressort clairement que la membrane selon l'invention est très supérieure à la membrane classique en vue de son utilisation pour la dialyse du sang.

15 Pour déterminer la perméabilité des membranes à l'eau, à l'acide urique et à la vitamine B₁₂, on procède comme suit :

(1) on détermine la perméabilité à l'eau d'une membrane à l'aide de l'appareil représenté sur la figure 8 à 37°C et sous une pression de 100 à 300 mm de Hg ; on calcule le coefficient
20 de perméabilité k par l'équation 3 :

$$k = V L \eta / t A \Delta P (\text{cm}^2) \quad \text{--- (3)}$$

dans laquelle V = volume d'eau ayant traversé la membrane (cm³)

25 L = épaisseur de la membrane (cm)

η = viscosité de l'eau (g/cm.s)

t = durée du passage de l'eau (s)

A = surface de la membrane (cm²)

ΔP = pression de mesure (g/cm³.s²)

(2) on détermine les perméabilités pour des substances dissoutes telles que la vitamine B₁₂ et l'acide urique à l'aide de
30 l'appareil représenté sur la figure 9 à 37°C et on calcule les constantes de perméabilité D par l'équation 4. On mesure les concentrations par spectrométrie aux ultraviolets.

$$35 \quad D = \frac{L}{\left(\frac{1}{V_1} + \frac{1}{V_2}\right) A t} \ln \left\{ \frac{1 - C_2/C_1}{1 + \sqrt{2/V_1} \cdot C_2/C_1} \right\} (\text{cm}^2/\text{s.}) \quad \text{--- (4)}$$

dans laquelle L = épaisseur de la membrane (cm)

A = surface de la membrane (cm^2)

C_1 = concentration de la substance dissoute dans la chambre 1 après t secondes

5 C_2 = concentration de la substance dissoute dans la chambre 2 après t secondes

V_1 = volume de la chambre 1

V_2 = volume de la chambre 2

10 (à $t = 0,1$ = face exposée au soluté et 2 = face exposée à l'eau pure).

TABLEAU I

Echantillon	Perméabilités		
	Acide urique ($\text{cm}^2/\text{s.} \times 10^7$)	Vitamine B ₁₂ ($\text{cm}^2/\text{s.} \times 10^8$)	Eau ($\text{cm}^2 \times 10^{16}$)
15 20 Membrane en copolymère d'éthylène/alcool vinylique	11,6	35,1	110
Membrane en "Cuprophane"	5,9	8,4	7,5

On soumet ensuite la membrane en copolymère d'éthylène/alcool vinylique à un essai d'élution. Les résultats sont donnés dans le tableau II ainsi que les données correspondantes pour la membrane en "Cuprophane". On effectue l'essai d'élution comme suit : on découpe la membrane en carrés de 1,5 cm de côté et on chauffe 2 g de ces échantillons ensemble avec 100 ml d'eau distillée à 70°C pendant des durées prédéterminées. On prélève 10 ml de l'extract et après avoir ajouté 20 ml d'une solution aqueuse 0,01 N de permanganate de potassium de 1 ml d'une solution aqueuse trinormale d'acide sulfurique, on fait bouillir l'extract pendant 3 minutes, et ensuite on laisse refroidir. On ajoute ensuite 1 ml d'une solution aqueuse (10%) d'iodure de potassium après quoi de l'iode est libéré, ce qui fait virer la solution du violet à un jaune rougeâtre. On titre l'iode, ainsi libéré, avec du thiosulfate de sodium et on considère que la différence par rapport à l'échantillon-témoin représente la quantité

consommée de permanganate de potassium. On ajoute, à titre d'indicateur, 1 ml d'une solution aqueuse à 1% d'amidon. Naturellement, on utilise un extrait frais pour chaque essai d'élution.

TABLEAU II

Echantillon	Consommation de KMnO_4 , (ml)		
	1ère élution (1 heure)	2ème élution (2 heures)	3ème élution (2 heures)
Membrane en copolymère d'éthylène/alcool vinylique	1,12	0,32	0,11
Membrane en "Cuprophane"	15,80	0,87	0,31

On constate à l'examen de ce tableau, que, par comparaison avec le "Cuprophane" qu'on utilise très couramment à l'heure actuelle pour les membranes de dialyse utilisables avec un rein artificiel, les membranes en copolymère d'éthylène/alcool vinylique selon l'invention ne libèrent que des quantités réduites de substances extraites.

On estime, par le test suivant, la compatibilité d'une membrane en copolymère d'éthylène/alcool vinylique avec le sang in vitro. En premier lieu, on effectue un test d'antihémolyse en procédant comme suit : on découpe les membranes en carrés de 2 x 2 cm et on place ces carrés sur le fond d'un tube à essais en verre ayant 18 mm de diamètre. On place dans ce tube 3 ml d'une suspension à 10% de cellules rouges du sang et on laisse le tube au repos à 37°C pendant 49 heures. On soumet ensuite la suspension à une centrifugation et on enlève 0,2 ml du surnageant que l'on dilue jusqu'à 10 ml. On mesure ensuite le pouvoir absorbant à 413 nm pour déterminer la quantité d'hémoglobine (quantité relative) produite par l'hémolyse. Le résultat est 0,66 pour la membrane selon l'invention et 0,76 pour la membrane-témoin en "Cuprophane".

On effectue le test d'anti-coagulation par le procédé analogue à la méthode cinétique de Imai-Nosé. On place du sang ACD d'un chien sur un échantillon humide dans un plateau et on ajoute une solution aqueuse de CaCl_2 à cette suspension pour amorcer la réaction de coagulation à 37°C. Après 5,5 minutes, le caillot de sang atteint 40% (le poids du verre étant considéré comme

100) alors que la valeur correspondante est de 42% avec la membrane-témoin en "Cuprophane". Il est ainsi évident que la compatibilité des membranes en copolymère d'éthylène/alcool vinylique avec le sang est relativement supérieure à celle de la membrane usuelle.

EXEMPLE 2.

On dissout des copolymères d'éthylène/alcool vinylique contenant respectivement 33 moles % et 45 moles % d'éthylène et ayant tous deux un degré de saponification qui n'est pas inférieur à 99%, dans un mélange méthanol/eau, n-propanol/eau ou dans du diméthyl-sulfoxyde et, avec chaque solution, on prépare des membranes dans des conditions variées. On détermine les caractéristiques de perméabilité. Les résultats sont indiqués dans le tableau III.

TABLEAU III

No.	Teneur en éthylène (moles %)	Solvant (rapport en volume)	Concentration de la solution (%)	Température de la coagulation (°C)	Durée de coagulation telle que définie dans la présente description (secondes)	Perméabilité		Aspect de la membrane
						Eau (cm ² x 10 ¹⁶)	Vitamine B ₁₂ (cm ² /s. x 10 ⁷)	
3-1	33	n-propanol/eau (50/50)	20	3	2,5	394	0,6	Turbidité blanche, opaque
3-2	33	n-propanol/eau (60/40)	20	3	2,5	451	0,8	"
3-3	45	n-propanol/eau	25	3	2,5	102	0,7	"
3-4	45	n-propanol/eau	25	3	2	74	0,4	"
3-5	33	méthanol/eau (70/30)	23	3	2	9	0	"
3-6	33	diméthylsulfoxyde	23	3	5	160	3,5	transparente
3-7	45	diméthylsulfoxyde	23	3	4	150	2,0	transparente
3-8	33	diméthylsulfoxyde	20	20	2	286	3,0	opaque
3-9	33	diméthylsulfoxyde	23	5	7	140	3,2	transparente
3-10	33	diméthylsulfoxyde	20	5	8	150	3,3	transparente

NOTA - 3-1 à 3-8 : Température de la solution du polymère 60°C;
3-9 à 3-10 : 40°C,
bain de coagulation : eau ; épaisseur des membranes :
50 microns.

5 Il ressort, des résultats ci-dessus, que lorsqu'on forme les membranes dans des conditions telles que la coagulation soit achevée en un laps de temps plus bref que la limite de 3 secondes imposée par l'invention, les membranes résultantes ne répondent pas aux exigences de perméabilité des membranes servant à la
10 dialyse du sang. Au contraire, lorsque la durée de coagulation n'est pas inférieure à 3 secondes, les membranes ont une forte perméabilité à l'eau et à la vitamine B₁₂.

Il est également clair, à l'examen du tableau III, que l'utilisation d'un mélange d'alcool et d'eau comme solvant ne
15 donne pas une membrane possédant un équilibre efficace entre la perméabilité à l'eau et la perméabilité à la vitamine B₁₂.

EXEMPLE 3.

On dissout, dans du diméthyl-sulfoxyde, des copolymères d'éthylène/alcool vinylique ayant chacun un degré de saponification de 99 moles % ou plus et contenant respectivement 33 moles
20 % et 45 moles % d'éthylène, puis on extrude les solutions résultantes à travers des filières dans un bain coagulant (eau) pour préparer des membranes. Dans le tableau IV, on indique la relation qui existe entre les conditions de coagulation et les
25 caractéristiques de perméabilité.

TABLEAU IV

5 No. *	Conditions de co- agulation			Perméabilités			
	Concen- tration de la solution (%)	Tempé- rature de la solution (°C)	Tempé- rature de co- agula- tion (°C)	Acide urique (cm ² /sec.x10 ⁷)	Vitamine B ₁₂ (cm ² /sec.x10 ⁸)	Eau (cm ² .x10 ¹⁶)	
10	33-1	20	20	4	11,5	35	93
	-2	20	20	6,5	10,5	35	146
	-3	20	20	20	20,0	53	1460
	-4	20	60	4	14,0	47	140
15	45-1	17	30	6	9,2	34	97
	-2	17	40	10	11,6	42	300
	-3	23	80	13	9,5	38	179
	-4	20	30	12,5	12,3	45	327

NOTA. Les chiffres 33 et 45 indiquent les teneurs en éthylène dans les copolymères utilisés.

On remarquera, à l'examen du tableau IV, que lorsque la température de coagulation est élevée, comme dans les échantillons 33-3, 45-2 et 45-4, la perméabilité de la membrane à l'eau tend à être trop élevée.

EXEMPLE 4.

On soumet la membrane n° 33-2 de l'exemple 3 à un post-traitement pour estimer la dégradation possible des caractéristiques de la membrane. Les résultats sont indiqués dans le tableau V.

TABLEAU V

Echantillon	Conditions de post-traitement	Perméabilités		
		Acide urique ($\text{cm}^2/\text{s} \times 10^7$)	Vitamine B ₁₂ ($\text{cm}^2/\text{s} \times 10^8$)	Eau ($\text{cm}^2 \times 10^{16}$)
33-2	Membrane nouvellement formée et humide	10,5	35	146
33-2-a	Remplacement par l'acétone, suivi par un séchage à température ambiante	9,5	35	146
33-2-b	Immersion, dans solution aqueuse à 20% de glycérine, puis séchage à température ambiante.	10,0	35	144

Il ressort, de l'examen du tableau V, que ni le traitement de remplacement par l'acétone ni le traitement à la glycérine, tous deux suivis d'un séchage à température ambiante, ne provoque aucune dégradation des performances de perméabilité, et on obtient dans chaque cas des membranes sèches dont les caractéristiques de perméabilité sont excellentes. Ceci démontre une fois de plus l'intérêt des membranes en copolymère d'éthylène/alcool vinylique pour la confection de membranes en vue de la dialyse du sang.

REVENDEICATIONS

1. Membrane de séparation en copolymère d'éthylène/alcool vinylique, caractérisée en ce que ses particules constitutantes ont un diamètre moyen compris entre 100 et 10.000 Å, selon des
5 déterminations effectuées sur une membrane sèche à l'aide d'un microscope électronique, en ce que ces particules sont liées les unes aux autres pour former une membrane et en ce que ladite membrane est pratiquement exempte de pores ayant plus de 2 microns de diamètre.
- 10 2. Membrane de séparation possédant d'excellentes caractéristiques pour la dialyse du sang, selon la revendication 1, caractérisée en ce que sa perméabilité à l'eau est de 10 à $200 \times 10^{-16}/\text{cm}^2$ et sa perméabilité à la vitamine B₁₂ n'est pas inférieure à $0,8 \times 10^{-7}/\text{cm}^2$ par seconde.
- 15 3. Membrane selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ladite membrane est confectionnée en un copolymère d'éthylène/alcool vinylique contenant de 10 à 90 moles % d'éthylène et ayant un degré de saponification qui n'est pas inférieur à 80 moles %.
- 20 4. Membrane selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle est confectionnée en un copolymère d'éthylène/alcool vinylique contenant de 15 à 60 moles % d'éthylène et ayant un degré de saponification qui n'est pas inférieur à 95 moles %.
- 25 5. Membrane selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que sa structure microporeuse est sensiblement uniforme sur la totalité de ses dimensions longitudinales et de section transversale.
- 30 6. Procédé de production d'une membrane de séparation comportant une mise en forme au mouillé d'un copolymère d'éthylène/alcool vinylique, caractérisé en ce qu'il consiste à dissoudre ledit copolymère dans un solvant qui est essentiellement du diméthyl-sulfoxyde, du diméthyl-acétamide ou un mélange de ceux-ci et à coaguler la solution résultante en un article façonné
35 au sein d'un bain coagulant dans des conditions douces qui sont une durée de coagulation non inférieure à 3 secondes.
7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le solvant est essentiellement du diméthyl-sulfoxyde.
- 40 8. Procédé selon la revendication 6 ou 7, caractérisé en ce que le bain de coagulation est constitué par de l'eau ou un mé-

lange d'eau et d'un maximum de 50% en poids d'un solvant analogue à celui qu'on utilise pour préparer la solution du polymère.

9. Procédé de production d'une membrane de séparation, caractérisé en ce qu'il consiste à dissoudre un copolymère d'éthylène/alcool vinylique, contenant de 15 à 60 moles % d'éthylène et ayant un degré de saponification qui n'est pas inférieur à 95 moles %, dans un solvant qui est essentiellement du diméthylsulfoxyde jusqu'à une concentration de polymère (C) comprise entre 10 et 35% en poids et à coaguler la solution résultante en un article façonné dans un bain de coagulation comprenant essentiellement de l'eau, à une température de coagulation du bain ($T^{\circ}\text{C}$) dans l'intervalle défini par les équations :

$$\text{quand } 10 \leq C < 25, \quad 0 \leq T \leq C - 10 \quad \text{--- (1)}$$

$$\text{quand } 35 \geq C \geq 25, \quad C - 25 \leq T \leq C - 8 \quad \text{--- (2)}$$

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que, après la coagulation, on adopte l'un des modes opératoires suivants : (a) on maintient la membrane résultante sensiblement à l'état humide sans la sécher ; (b) on remplace l'eau dans et sur la membrane, ainsi formée, par un solvant organique qui est miscible avec l'eau et dans lequel le copolymère n'est pas soluble, puis on procède à un séchage à une température inférieure à la température de transition vitreuse du copolymère ; ou (c) on traite la membrane, pendant ou après la mise en forme, par un polyalcool aliphatique, et ensuite on sèche à une température ne dépassant pas 50°C .

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que ledit solvant organique est un alcool aliphatique inférieur ou une cétone inférieure comportant de 1 à 5 atomes de carbone.

12. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que ledit polyalcool aliphatique est choisi parmi les polyalcools aliphatiques comportant de 2 à 4 atomes de carbone et des produits d'addition d'un tel polyalcool aliphatique avec de 1 à 20 moles d'oxyde d'éthylène.

13. Procédé selon la revendication 10 ou 11, caractérisé en ce que le solvant organique est de l'acétone.

14. Procédé selon la revendication 10 ou 12, caractérisé en ce que le polyalcool aliphatique est du glycérol.

15. Procédé de production d'une membrane de séparation, caractérisé en ce qu'il consiste à dissoudre régulièrement un

copolymère d'éthylène/alcool vinylique ayant une viscosité de 1,0 à 50 centipoises, déterminée sur une solution à 3% en poids dans du diméthyl-sulfoxyde à 30°C ou dans une solution aqueuse de diméthyl-sulfoxyde, à coaguler la solution résultante en un article façonné dans de l'eau ou dans un milieu aqueux dans des conditions douces, et à adopter l'un des modes opératoires (a) ou (b) décrits dans la revendication 10.

16. Procédé de production d'une membrane en copolymère d'éthylène/alcool vinylique ayant une perméabilité améliorée, caractérisé en ce qu'on traite une membrane formée à l'état humide en copolymère d'éthylène/alcool vinylique par un poly-alcool comportant de 2 à 4 atomes de carbone, à une température ne dépassant pas 50°C, et on sèche à une température ne dépassant pas 50°C.

Fig.1.

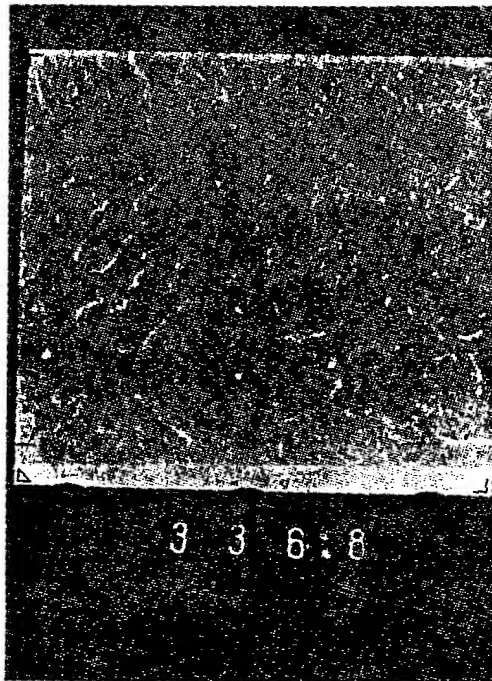


Fig.2.

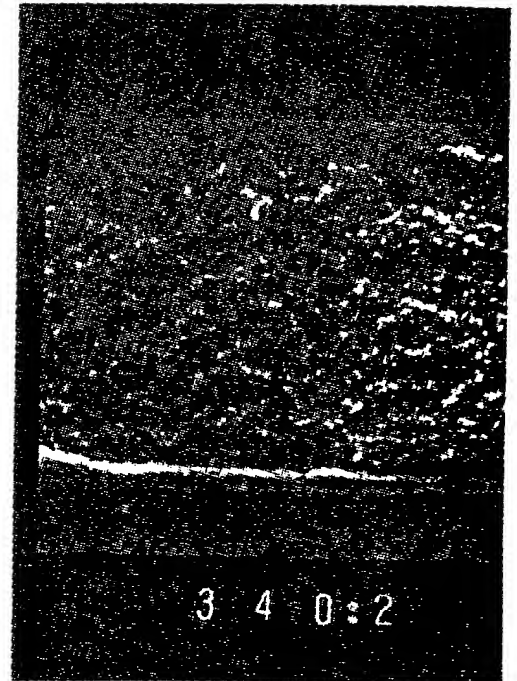


Fig.3.

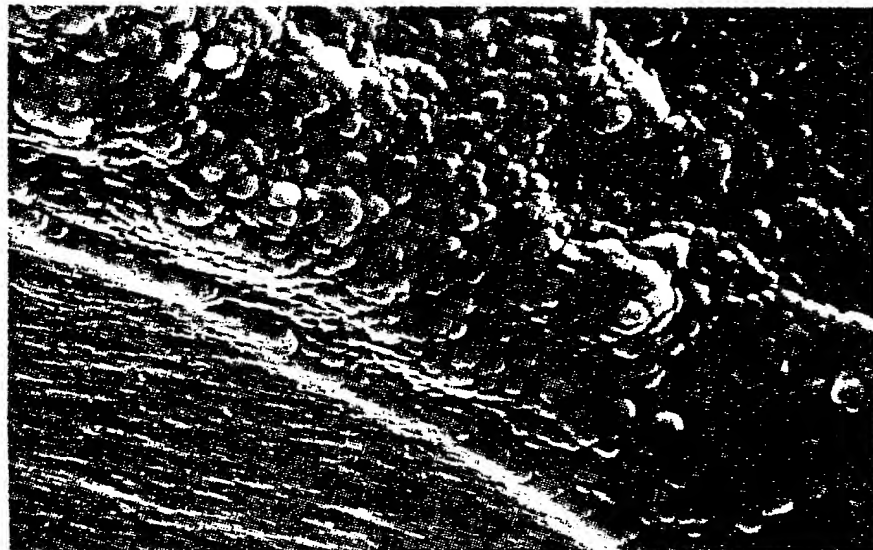


Fig.4.

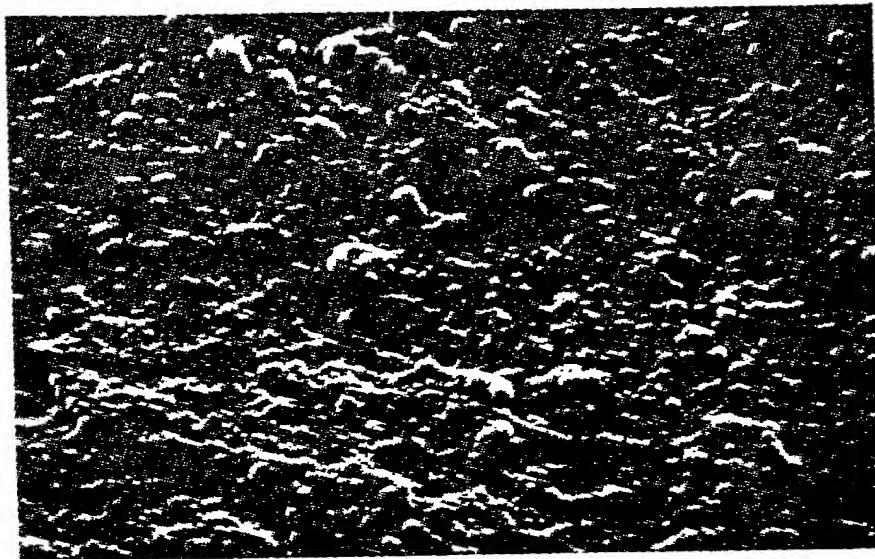


Fig.5.

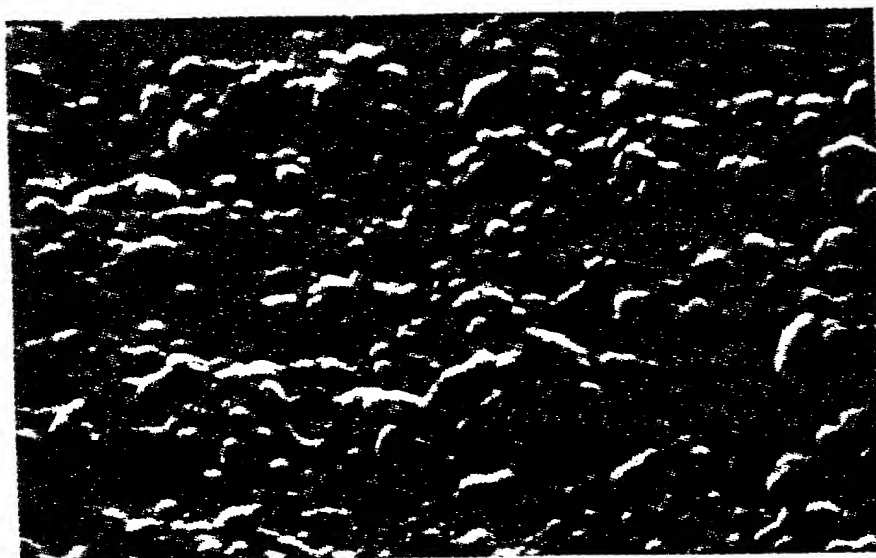


Fig.6.

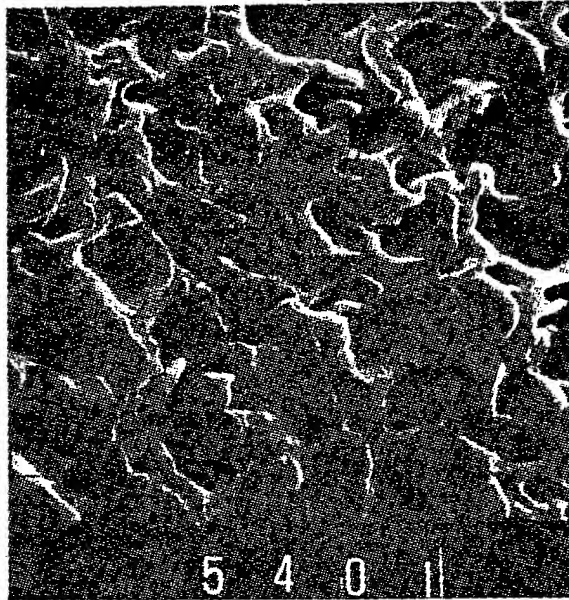


Fig.7.



Fig.8.

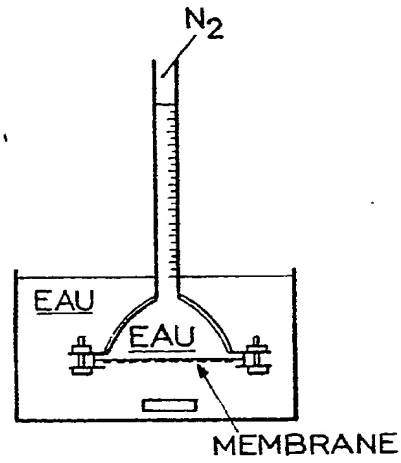


Fig.9.

